

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16225

研究課題名（和文）膵癌における腫瘍内DPD発現抑制化合物併用による新規5-FU療法確立への基盤研究

研究課題名（英文）Establishment a new 5-FU therapy in pancreatic cancer through the combination of tumor-specific DPD expression inhibitory compounds

研究代表者

加藤 寛之（Hiroyuki, Kato）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・講師

研究者番号：80791293

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：フラボノイドの一種であるルテオリンが膵癌の発がん抑制効果を示し、5-FU分解酵素であるDPYDの発現を抑制することが分かったため、ルテオリンと5-FUの併用投与による膵癌抑制効果を検討した。KPPCマウスやDPYD強制発現ヒト膵癌細胞の皮下移植実験から、併用投与が有意な腫瘍抑制効果を示した。また、DPYDは増殖、浸潤、血管新生に寄与し、浸潤にはMMP9やMEP1Aを含むmetallopeptidaseの関連が示唆された。他のフラボノイドや側鎖を変えた物質を検討した結果、ルテオリンのDPYD抑制効果が高い事が分かった。以上より、ルテオリンと5-FUの併用治療は膵癌抑制効果が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ルテオリンはサプリメントとしても販売されている安全性の高い物質である。現在までにフラボノイドなどの生理活性物質は単独での薬効はそれほど高くないため、化学予防物質などでの研究がなされてきた。本研究は5-FUという膵癌の標準治療と組み合わせることによって、5-FUの治療特異的に治療効果を上昇する事が期待でき、予後の悪い膵癌への治療応用性が期待できる有用な物質である可能性がある。安全性も担保された臨床応用可能な物質であり、その社会的意義や還元性は高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：It was found that Luteolin, a type of flavonoid, has a suppressive effect on pancreatic cancer development and inhibits the expression of DPYD, a 5-FU degradation enzyme. Therefore, this study examined the pancreatic cancer suppression effect of combined administration of Luteolin and 5-FU. Using KPPC mice models and xenograft models of human pancreatic cancer cell lines with DPYD overexpressed, it was revealed that combined administration showed a significant tumor suppression effect. Additionally, it was found that DPYD contributes to proliferation, invasion, and angiogenesis, and that metallopeptidase activity including MMP9 and MEP1A contributes to invasion. Results of examining substances with flavonoids other than Luteolin or with modified side chains showed that Luteolin has the highest inhibitory effect on DPYD. This study suggests the potential for pancreatic cancer suppression through combined administration of Luteolin and 5-FU.

研究分野：実験病理

キーワード：膵癌 5-FU DPYD ルテオリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は固形癌の中で最も予後が悪く、新規治療法の開発が喫緊の課題である。私たちは、フラボノイドの一種である Luteolin が Nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP) 誘導ハムスター膵癌モデルにおいて膵癌化学予防物質として有効であることを証明した。さらに、そのメカニズムとして pSTAT3 経路の抑制とともに、dehydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) の発現抑制が重要でありお互いが相互依存関係にあることを解明した (Carcinogenesis 2021, Kato H et al)。DPYD は膵癌の標準治療の S-1 や FOLFILINOX 治療に用いられる 5-FU の代謝分解酵素の一つであり、DPYD の競争的阻害は血中の 5-FU 濃度の上昇や DPYD で分解される産物による神経毒性や心毒性の副作用を減弱する効果が知られている。また、DPYD 高発現膵癌は 5-FU による治療効果が乏しいことが分かっており、さらに DPYD の発現自体が浸潤に関与するという論文が近年報告されている。

2. 研究の目的

5-FU と Luteolin の併用療法は、Luteolin 単独投与による膵癌増殖抑制効果に加え、膵癌腫瘍内の DPYD 発現抑制による 5-FU の治療増強効果が期待できると考えたため、遺伝子改変マウスや皮下移植腫瘍モデルを用いて併用投与による効果を検討した。また、分解酵素としてだけではない DPYD の膵癌おける役割について DPYD 強制発現細胞を用いて詳細に検討した。さらに、DPYD の抑制作用についてその他のフラボイドや側鎖を変えた新規化合物を生成し検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 膵癌における DPYD の役割の検討

In vitro: DPYD 低発現ヒト膵癌細胞株 (AsPC1) にレンチウイルスで遺伝子導入した DPYD 強制発現細胞 (AsPC1-DPYD) と LacZ 強制発現細胞 (AsPC1-LacZ) を作成した。その後、 1.0×10^5 個の細胞を 6-well にまき増殖能の検討を行った。また、 $8 \mu\text{m-pore}$ を有する Matrigel chamber を用いて、10%FBS で 48 時間誘引し浸潤能を見た。さらに、AsPC1-DPYD, LacZ に対して、5-FU を $0-1 \mu\text{M}$ の濃度で処置し、72 時間後の細胞数を計測し、5-FU の感受性を検討した。

皮下移植: AsPC1-DPYD 細胞と AsPC1-LacZ 細胞をドマウスの左右の皮下に移植した。まず $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$ 細胞の濃度にふり (各群 $n=8$) Tumor-initiating frequency を推定した。その後 1.0×10^6 細胞を移植し ($n=8$)、6 週間の腫瘍体積を測定し、屠殺時に腫瘍重量を計り、組織学的解析を行った。組織学的解析としては Ki-67 陽性率 (高倍視野 5 視野平均)、CD31 陽性の単位面積あたりの血管数 (高倍視野 5 視野平均)、筋層への浸潤する個体の数を計測した。

RNA-seq: AsPC1-DPYD, LacZ それぞれの皮下移植腫瘍から 3 検体ずつ選択し、RNA-seq を行った。検出したデータから Gene Ontology 解析を行い、重要なパスウェイを同定し、腫瘍中の mRNA 発現、免疫染色によるタンパク発現を検討した。また抽出した MEP1A 遺伝子について強制発現細胞 (AsPC1-MEP1A) を作成した。増殖能についてセルカウントで計測し、浸潤能について $8 \mu\text{m-pore}$ を有する Matrigel chamber を用いて、AsPC1 細胞に AsPC1-MEP1A, LacZ でそれぞれ培養した培養液を添加し、5%FBS で 72 時間誘引し解析した。

ヒト膵癌組織アレイ: 名古屋市立大学病院の膵癌手術検体 132 例を用いて MEP1A 免疫染色を行い臨床病理学的な所見や予後データを比較した。

(2) 5-FU と Luteolin 併用による膵癌治療相乗効果の検討

遺伝子改変マウスを用いた 5-FU、Luteolin 併用療法の検討

Pdx1-Cre; Kras^{G12D/+}; Trp53^{fllox/fllox} (KPPC) マウスは生後すぐに膵癌を発症し約 10 週齢で膵癌により死亡に至る。本実験では Control 群 ($n=13$)、5-FU (40mg/kg/week, i.p.) 単独治療群 ($n=14$)、Luteolin (100ppm, 摂餌) 単独治療群 ($n=13$)、5-FU+Luteolin 併用投与群 ($n=15$) を設定し、それぞれ 5 週齢から 4 週間治療を行い、屠殺を行った。膵重量や膵癌面積について検討した。

皮下移植モデルにおける検討

ヌードマウスに AsPC1-DPYD, LacZ を 1.0×10^6 細胞皮下移植し、腫瘍の生着が確認できる 2 週目に Control 群 ($n=7$)、5-FU (40mg/kg/week, i.p.) 群 ($n=7$)、Luteolin (100ppm, 摂餌) 群 ($n=6$)、5-FU+Luteolin 併用群 ($n=7$) に群分けを行い、9 週目まで治療し、腫瘍体積、腫瘍重量を計測し組織学的に DPYD や MEP1A の免疫染色を行って解析した。

(3) DPYD 発現抑制効果の高い物質の同定

複数のフラボイド (Luteolin, Apigenin, Quercetin, Kaempferol, Naringenin) について DPYD の発現抑制作用を検討するために DPYD 高発現細胞の KP4 細胞にそれぞれ $25 \mu\text{M}$ で 48 時間処置し、タンパクを回収して DPYD の発現を検討した。また、研究協力者の名古屋市立大学大学院薬学研究科精密有機反応学分野の樋口教授から譲り受けた側鎖の一部を変更した新規物質 15 物質について同様に、KP4 細胞に $25 \mu\text{M}$ で 48 時間処置して DPYD の発現を検討した。

4. 研究成果

(1) 膵癌における DPYD の役割の検討 - In vitro

AsPC1-DPYD における DPYD タンパク発現の上昇を確認した(図 1-1)。AsPC1-DPYD 細胞では AsPC1-LacZ 細胞に比較し増殖能は有意に上昇し(図 1-2)、浸潤能も単位面積当たりの浸潤細胞数は有意に増加した(図 1-3)。5-FU の感受性は低濃度(0.05, 0.1 μM)で AsPC1-DPYD において低下していた。

図1-1: DPYD発現

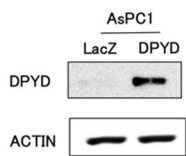


図1-2: 細胞増殖能

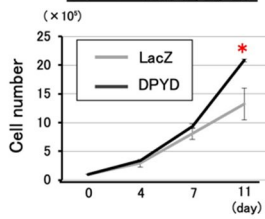


図1-3: 浸潤能

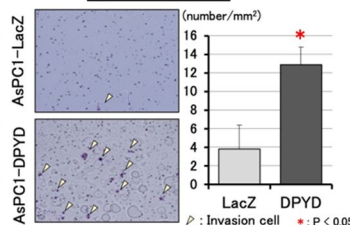
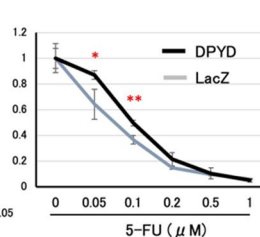


図1-4: 5-FU感受性



(1) 膵癌における DPYD の役割の検討- 皮下移植

$10^3, 10^4, 10^5, 10^6$ 細胞 (各群 n=8) 移植した時の、腫瘍形成能は概算で、Tumor-initiating frequency は AsPC1-LacZ 細胞で 1/14754, AsPC1-DPYD 細胞で 1/10671 となり有意な差はみられなかった。 1.0×10^6 細胞移植した時、AsPC1-DPYD 細胞は AsPC1-LacZ 細胞と比較し、有意に体積の増大が見られ(図 2-1)、腫瘍重量は増加傾向がみられたが有意差はみられなかった(図 2-2)。また、腫瘍断面における Ki-67 陽性率は有意に増大した(図 2-4)。また、筋層浸潤する腫瘍結節は AsPC1-LacZ が 37.5% (3/8) に対し、AsPC1-DPYD が 75% (6/8) と多い傾向が見られた。さらに単位面積あたりの腫瘍内血管数は AsPC1-DPYD 細胞で有意に高かった(図 2-4)。

図2-1: 腫瘍体積

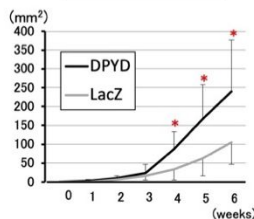


図2-2: 腫瘍重量

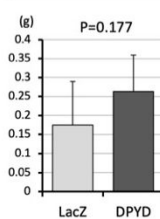


図2-3: Ki67陽性率

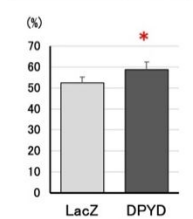
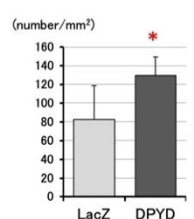


図2-4: 腫瘍血管数



(1) 膵癌における DPYD の役割の検討- RNA-seq

AsPC1-DPYD, LacZ の皮下移植腫瘍の RNA-seq の結果、AsPC1-DPYD で有意に上昇している遺伝子群が 100 遺伝子見つかり、1/2 以下に有意に低下している遺伝子群が 127 遺伝子見つかった。Gene Ontology 解析を行った結果、Molecular Function に関与する Ontology では Metalloproteinase 活性や metalloendopeptidase 活性に関与する遺伝子群の変化が大きい事が判明した(図 3-1)。Metalloproteinase 活性に関わる遺伝子群の中には ACE2, MMP9, MEP1A, MEP1B などが上昇しており、実際に腫瘍の mRNA 発現レベルは ACE2, MMP9, MEP1A は有意に上昇し、MEP1B は上昇傾向が見られた。皮下移植腫瘍に関して MMP9 や MEP1A の免疫染色を行いタンパク発現を確認すると、腺管様の腔を形成した部分に陽性を示した。腫瘍内の陽性面積割合を検討すると MMP9, MEP1A とともに有意に陽性像が上昇していた(図 3-2,3)。MMP9 は浸潤能に関与していることはよく知られているため、MEP1A について強制発現細胞(AsPC1-MEP1A)を作成し、増殖能や浸潤能を検討した。MEP1A の発現は培養液中で上昇し、MEP1A によって IL6R の shedding がおこり、培養液中の sIL6R の発現も上昇していた。一方で、DPYD の発現変化はみられなかった(図

図3-1: Gene Ontology 解析

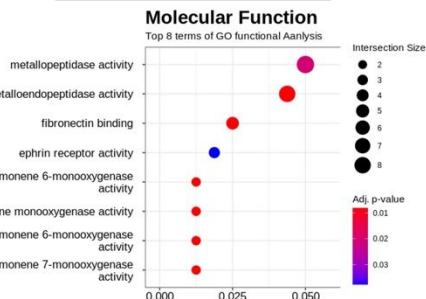


図3-2: MMP9 陽性領域

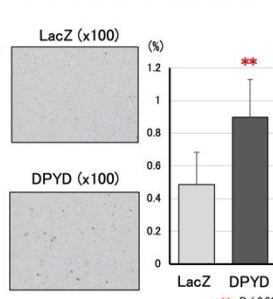


図3-3: MEP1A 陽性領域

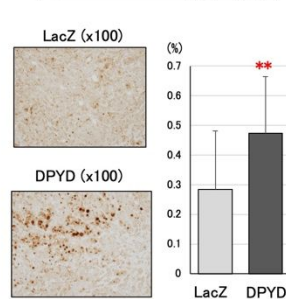


図3-3: MEP1A強制発現細胞株(AsPC1)

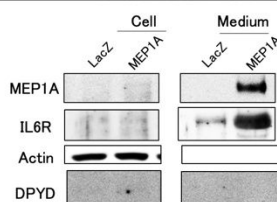


図3-4: 細胞増殖能

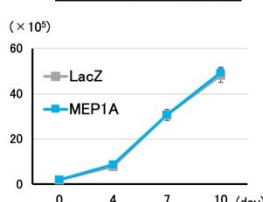
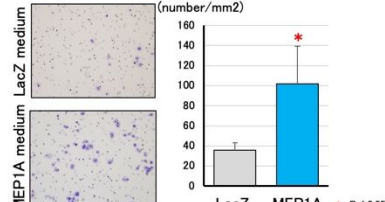


図3-5: 浸潤能



3-3). セルカウントによる増殖能の検討に差はみられなかったが(図 3-4)、AsPC1 細胞に AsPC1-MEP1A の培養液を添加すると浸潤能は上昇した(図 3-5)。

(1) 膵癌における DPYD の役割の検討- ヒト膵癌組織アレイ

132 例の膵癌組織アレイに対して MEP1A 染色を行い、中等度以上の陽性を認める MEP1A 高発現群は 37 例認められた。MEP1A 高発現群と低発現群の予後に有意な差は見られなかったが(図 4-1)、分化度の有意な低下と大きさの有意な増大が見られた。また DPYD との発現との有意な相関が見られた(図 4-2)。

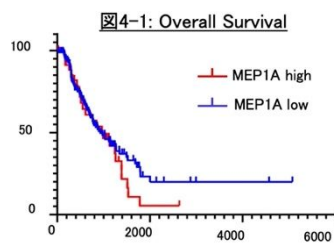
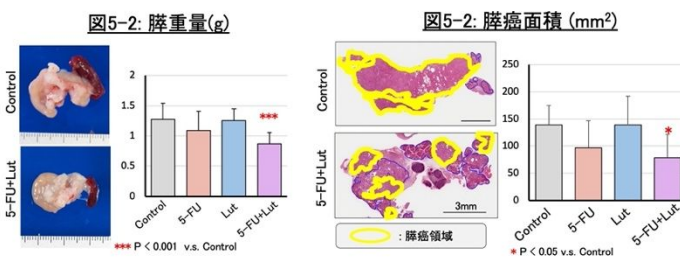


図4-2: 臨床病理学的解析

	MEP1A		P value
	low	high	
n	97	35	
male/female	64 / 33	24/11	
Age(median)	69	70	
Differentiation			
wel	51 (53%)	6 (17%)	
mod	28 (29%)	11 (31%)	
por	18 (19%)	18 (51%)	<0.001
Size(mm)			
0 - 20	22 (23%)	6 (17%)	
20 - 40	58 (60%)	17 (49%)	
40 - 60	15 (15%)	10 (29%)	
>60	2 (2%)	2 (6%)	<0.05
N (+)	61 (63%)	22 (63%)	
M (+)	2 (2%)	1 (3%)	
Resection			
Margin (+)	14 (14%)	9 (26%)	
DPYD			
0	9 (9.3%)	1 (2.9%)	
1+	44 (45.4%)	10 (28.6%)	
2+	21 (21.6%)	8 (22.9%)	
3+	23 (23.7%)	16 (45.7%)	
DPYD score	1.60	2.11	<0.01

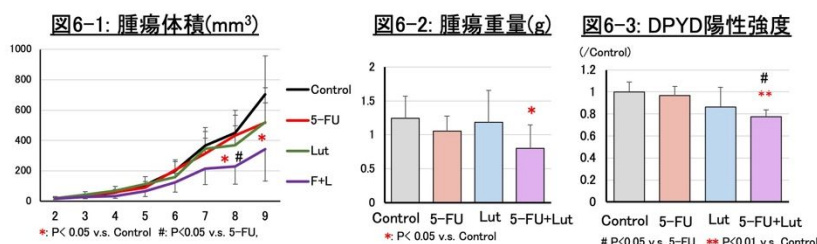
(2) 5-FU と Luteolin 併用による膵癌治療相乗効果の検討- 遺伝子改変マウスを用いた 5-FU、Luteolin 併用療法の検討

KPPC マウスに対して 4 週間の治療を行った結果、いずれの個体にも膵癌の形成が見られた。膵重量は Control 群に対して、5-FU や Luteolin 単独投与群で有意な抑制効果が見られなかったが、5-FU+Luteolin 併用群では Control 群に対して有意な抑制効果が見られた(図 5-1)。膵臓を全割し、膵癌の面積を計測した結果においても単独投与群では有意な抑制効果が見られなかったが、併用投与群で有意な膵癌面積の抑制効果が見られた(図 5-2)。しかし、いずれにおいても有意な相乗効果は算出されなかった。



(2) 5-FU と Luteolin 併用による膵癌治療相乗効果の検討- 皮下移植モデルにおける検討

AsPC1-DPYD, LacZ に対して 7 週間治療を行った。腫瘍体積は Control 群に対して、5-FU や Luteolin 単独投与群で有意な抑制効果が見られなかったが、5-FU+Luteolin 併用群では Control 群に対して有意な抑制効果が見られた(図 6-1)。また 8 週時点においては 5-FU 群に対して併用投与群は有意に腫瘍体積の抑制が見られた(図 6-1)。腫瘍重量も単独投与群で有意な抑制効果が見られなかったが、5-FU+Luteolin 併用群では Control 群に対して有意な抑制効果が見られた(図 6-2)。移植腫瘍に対して、DPYD、MEP1A の免疫染色を行った結果、DPYD の陽性輝度は併用群で Control 群や 5-FU 投与群に比較し有意に低下していた(図 6-3)。MEP1A の陽性面積は Lut 単独投与群や併用投与群で発現低下傾向がみられたが、有意差はみられなかった。



(3) DPYD 発現抑制効果の高い物質の同定

複数のフラボイド(Luteolin, Apigenin, Quercetin, Kaempferol, Naringenin)について DPYD の発現抑制作用について検討した結果、同じ Flavone 系の Apigenin には抑制作用が見られなかったが、Luteolin と同一の側鎖を有する Flavonol 系の Quercetin には DPYD 抑制作用がみられた(図 7-1)。新規作成した、15 物質に関しても側鎖が保たれている 1 物質は DPYD 抑制作用がみられるものの、側鎖の 2 つのヒドロキシル基が残存している事が重要である可能性がある(図 7-2)。

図7-1: フラボノイドによるDPYD発現抑制

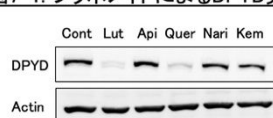
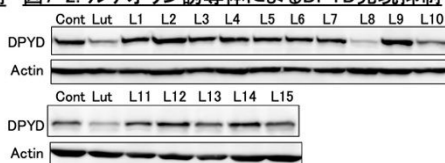


図7-2: ルテオリン誘導体によるDPYD発現抑制



以上の結果から、膵癌において DPYD 発現は 5-FU 抵抗性だけではなく、増殖・浸潤・血管新生に関与しており、浸潤には MMP9 や MEP1A を含む Metalloproteinase 活性が寄与している可能性が示唆された。また、5-FU と Luteolin の併用投与は膵癌において有用な可能性があり、DPYD 抑制作用は Luteolin で高いことが示唆された。現在、本結果をもとに論文を執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Wanifuchi-Endo Yumi, Kondo Naoto, Dong Yu, Fujita Takashi, Asano Tomoko, Hisada Tomoka, Uemoto Yasuaki, Nishikawa Sayaka, Katagiri Yusuke, Kato Akiko, Terada Mitsuo, Sugiura Hiroshi, Okuda Katsuhiro, Kato Hiroyuki, Takahashi Satoru, Toyama Tatsuya	4. 巻 23
2. 論文標題 Discovering novel mechanisms of taxane resistance in human breast cancer by whole-exome sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 60～60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.13178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ozeki Takanori, Shimura Takaya, Ozeki Tomonori, Ebi Masahide, Iwasaki Hiroyasu, Kato Hiroyuki, Inaguma Shingo, Okuda Yusuke, Katano Takahito, Nishie Hirotada, Takahashi Satoru, Kataoka Hiromi	4. 巻 14
2. 論文標題 The Risk Analyses of Lymph Node Metastasis and Recurrence for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: Novel Criteria to Skip Completion Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 822～822
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14030822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Asano Go, Miyabe Katsuyuki, Kato Hiroyuki, Yoshida Michihiro, Sawada Takeshi, Okamoto Yasuyuki, Sahashi Hidenori, Atsuta Naoki, Kachi Kenta, Kato Akihisa, Jinno Naruomi, Natsume Makoto, Hori Yasuki, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru, Suzuki Hiromu, Kataoka Hiromi	4. 巻 12
2. 論文標題 Relevance of gene mutations and methylation to the growth of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms based on pyrosequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 419-419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-04335-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama Yoshinaga, Naiki-Ito Aya, Xiaochen Kuang, Komura Masayuki, Kato Hiroyuki, Nagayasu Yuko, Inaguma Shingo, Tsuda Hiroyuki, Tomita Mamoru, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji, Takahashi Satoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Lactoferrin Prevents Hepatic Injury and Fibrosis via the Inhibition of NF- B Signaling in a Rat Non-Alcoholic Steatohepatitis Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 42 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kachi Kenta, Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Komura Masayuki, Nagano-Matsuo Aya, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Kataoka Hiromi, Inaguma Shingo, Takahashi Satoru	4. 巻 22
2. 論文標題 Anti-Allergic Drug Suppressed Pancreatic Carcinogenesis via Down-Regulation of Cellular Proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7444 ~ 7444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22147444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isobe Teruki, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Kawai Tatsuya, Etani Toshiki, Nagai Takashi, Nozaki Satoshi, Kobayakawa Yuki, Iwatsuki Shoichiro, Matsuyama Nayuka, Kato Hiroyuki, Kawai Noriyasu, Yasui Takahiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Rare case of immunoglobulin G4 related disease arising in gonadal glands with long term remission without steroid treatment: Discussion and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 188 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda H, Yoshida M, Akiyama F, Ohi Y, Kinowaki K, Kumaki N, Kondo Y, Saito A, Sasaki E, Nishimura R, Fujii S, Homma K, Horii R, Murata Y, Itami M, Kajita S, Kato H, Kurosumi M, Sakatani T, Shimizu S, Taniguchi K, Tamiya S, Nakamura H, Kanbayashi C, Shien T, Iwata H	4. 巻 51
2. 論文標題 Nuclear grade and comedo necrosis of ductal carcinoma in situ as histopathological eligible criteria for the Japan Clinical Oncology Group 1505 trial: an interobserver agreement study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 434 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Cohen Samuel M., Arnold Lora L., Pennington Karen L., Gi Min, Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Naiki-Ito Aya, Wanibuchi Hideki, Takahashi Satoru	4. 巻 336
2. 論文標題 Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 32~38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Sayaka, Uemoto Yasuaki, Kim Tae-Sun, Hisada Tomoka, Kondo Naoto, Wanifuchi-Endo Yumi, Fujita Takashi, Asano Tomoko, Katagiri Yusuke, Terada Mitsuo, Kato Akiko, Dong Yu, Sugiura Hiroshi, Okuda Katsuhiko, Kato Hiroyuki, Osaga Satoshi, Takahashi Satoru, Toyama Tatsuya	4. 巻 187
2. 論文標題 Low RAI2 expression is a marker of poor prognosis in breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 81~93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-021-06176-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagano-Matsuo Aya, Inoue Satoshi, Koshino Akira, Ota Akinobu, Nakao Kenju, Komura Masayuki, Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Watanabe Kawori, Nagayasu Yuko, Hosokawa Yoshitaka, Takiguchi Shuji, Kasugai Kunio, Kasai Kenji, Inaguma Shingo, Takahashi Satoru	4. 巻 479
2. 論文標題 PBK expression predicts favorable survival in colorectal cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 277-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03062-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuyama Nayuka, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Chaya Ryosuke, Kawai Tatsuya, Etani Toshiki, Nagai Takashi, Kato Hiroyuki, Kubota Yasue, Yasui Takahiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Novel case of androgen receptor positive cancer of unknown primary without serum prostate specific antigen elevation that became progression free in the long term after primary combined androgen blockade	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 59~63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Suzuki Shugo, Inaguma Shingo, Komura Masayuki, Nakao Kenju, Naiki Taku, Kachi Kenta, Kato Akihisa, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru	4. 巻 42
2. 論文標題 DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 940-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgab017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yeewa Ranchana, Naiki-Ito Aya, Naiki Taku, Kato Hiroyuki, Suzuki Shugo, Chewonarin Teera, Takahashi Satoru	4. 巻 12
2. 論文標題 Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 558 - 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12020558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uemoto Yasuaki, Kondo Naoto, Wanifuchi-Endo Yumi, Asano Tomoko, Hisada Tomoka, Nishikawa Sayaka, Katagiri Yusuke, Terada Mitsuo, Kato Akiko, Okuda Katsuhiko, Sugiura Hiroshi, Kato Hiroyuki, Takahashi Satoru, Toyama Tatsuya	4. 巻 50
2. 論文標題 Sentinel lymph node biopsy may be unnecessary for ductal carcinoma in situ of the breast that is small and diagnosed by preoperative biopsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Gi Min, Toyoda Takeshi, Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Kakehashi Anna, Ogawa Kumiko, Takahashi Satoru, Wanibuchi Hideki	4. 巻 33
2. 論文標題 Role of γ -H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Toxicologic Pathology	6. 最初と最後の頁 279 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1293/tox.2020-0038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Cohen Samuel M., Arnold Lora L., Pennington Karen L., Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Naiki-Ito Aya, Yamashita Yoriko, Takahashi Satoru	4. 巻 429
2. 論文標題 Cotinine, a major nicotine metabolite, induces cell proliferation on urothelium in vitro and in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 152325 ~ 152325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tox.2019.152325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozaki Satoshi, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Etani Toshiki, Nagai Takashi, Iida Keitaro, Kato Hiroyuki, Suzuki Takayoshi, Takahashi Satoru, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Selective lysine specific demethylase 1 inhibitor, NCL1, could cause testicular toxicity via the regulation of apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Andrology	6. 最初と最後の頁 1895 ~ 1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/andr.12846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noda Yusuke, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Kato Hiroyuki, Etani Toshiki, Shimizu Nobuhiko, Nagai Takashi, Iwatsuki Shoichiro, Hamamoto Shuzo, Yasui Takahiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Rare case of carcinoma in situ originated in right retrocaval ureter successfully managed with laparoscopic procedure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 128 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e022922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naiki-Ito Aya, Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Yeewa Ranchana, Aoyama Yoshinaga, Nagayasu Yuko, Suzuki Shugo, Inaguma Shingo, Takahashi Satoru	4. 巻 94
2. 論文標題 A novel model of non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis and carcinogenesis in connexin 32 dominant-negative transgenic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 4085 ~ 4097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-020-02873-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mapoung Sariya, Suzuki Shugo, Fuji Satoshi, Naiki-Ito Aya, Kato Hiroyuki, Yodkeeree Supachai, Sakorn Natee, Ovattarnporn Chitchamai, Takahashi Satoru, Limtrakul (Dejkriengkraikul) Pornngarm	4. 巻 25
2. 論文標題 Dehydrozingerone, a Curcumin Analog, as a Potential Anti-Prostate Cancer Inhibitor In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25122737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Tomokatsu, Matsuo Yoichi, Ueda Goro, Aoyama Yoshinaga, Omi Kan, Hayashi Yuichi, Imafuji Hiroyuki, Saito Kenta, Tsuboi Ken, Morimoto Mamoru, Ogawa Ryo, Takahashi Hiroki, Kato Hiroyuki, Yoshida Michihiro, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Takahashi Satoru, Takiguchi Shuji	4. 巻 20
2. 論文標題 Epithelial cyst arising in an intrapancreatic accessory spleen: a case report of robotic surgery and review of minimally invasive treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 263 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-020-00927-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroyuki, Naiki Ito Aya, Yamada Takehiro, Suzuki Shugo, Yamashita Yoriko, Inaguma Shingo, Kondo Naoto, Wanifuchi Endo Yumi, Toyama Tatsuya, Takahashi Satoru	4. 巻 70
2. 論文標題 The standard form of CD44 as a marker for invasion of encapsulated papillary carcinoma of the breast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 835 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iida Keitaro, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Suzuki Shugo, Kato Hiroyuki, Nozaki Satoshi, Nagai Takashi, Etani Toshiki, Nagayasu Yuko, Ando Ryosuke, Kawai Noriyasu, Yasui Takahiro, Takahashi Satoru	4. 巻 111
2. 論文標題 Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1165 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chlopek M, Lasota J, Thompson LDR, Szczepaniak M, Kuzniacka A, Hincza K, Kubicka K, Kaczorowski M, Newford M, Liu Y, Agaimy A, Biernat W, Durzynska M, Dziuba I, Hartmann A, Inaguma S, Izycka-Swieszewska E, Kato H, Miettinen M et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Alterations in key signaling pathways in sinonasal tract melanoma. A molecular genetics and immunohistochemical study of 90 cases and comprehensive review of the literature.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1609~1617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-022-01122-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hisada T, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Osaga S, Fujita T, Asano T, Uemoto Y, Nishikawa S, Katagiri Y, Terada M, Kato A, Sugiura H, Okuda K, Kato H, Komura M, Morita S, Takahashi S, Toyama T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Co-expression effect of LLGL2 and SLC7A5 to predict prognosis in ERalpha-positive breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16515-16515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20225-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Kato H (Co-first), Naitoh I, Hayashi K, Yoshida M, Hori Y, Kachi K, Asano G, Sahashi H, Toyohara T, Kuno K, Kito Y, Takahashi S, Kataoka H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Use of Endoscopic Scraper and Cell Block Technique as a Replacement for Conventional Brush for Diagnosing Malignant Biliary Strictures.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4147-4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14174147.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Naitoh I, Naiki-Ito A, Hayashi K, Okumura F, Fujita Y, Sano H, Nishi Y, Miyabe K, Inoue T, Hirano A, Takada H, Yoshida M, Hori Y, Natsume M, Kato H, Takahashi S, Kataoka H	4. 巻 51
2. 論文標題 Class III beta-Tubulin Expression Is of Value in Selecting nab -Paclitaxel and Gemcitabine as First-Line Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 372-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000002032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uemoto Y, Katsuta E, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Fujita T, Asano T, Hisada T, Terada M, Kato A, Okuda K, Sugiura H, Komura M, Kato H, Osaga S, Takahashi S, Toyama T.	4. 巻 14
2. 論文標題 The Risk Analyses of Lymph Node Metastasis and Recurrence for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: Novel Criteria to Skip Completion Surgery.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 822-822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030822.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加藤寛之、内木綾、小村理行、高橋智
2. 発表標題 エラグ酸の膵発癌抑制効果の検討
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤寛之、内木綾
2. 発表標題 STAT3-DPYD経路を介したLuteolinの膵癌化学予防効果の検討
3. 学会等名 第27回日本食品化学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Shingo Inaguma, Komura Masayuki, Satoru Takahashi
2. 発表標題 DPYD regulation in pancreatic cancer cell
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤寛之、内木綾、小村理行、高橋智
2. 発表標題 膵癌におけるDPYD発現の寄与と発現抑制機序の検討
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 寛之, 内木 綾, 鈴木 周五, 山下 依子, 稲熊 真悟, 高橋 智
2. 発表標題 LuteolinはSTAT3経路とDPD発現を低下させ膵発癌を抑制する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Shingo Inaguma, Satoru Takahashi
2. 発表標題 Ellagic acid prevents pancreatic carcinogenesis in hamster model
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 寛之、内木 綾、小村 理行、高橋 智
2. 発表標題 エラグ酸の膀胱癌抑制効果と膀胱におけるレジスチンの効果の検討
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------